Aus dem Städt. Hygienischen Institut der Universität zu Frankfurt am Main.
Direktor: Professor Dr. E. Küster.

CHEMOTHERAPEUTISCHE VERSUCHE BEI STREPTOKOKKEN-INFEKTIONEN VON MÄUSEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON ALGAMIDOL

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe Universität zu Frankfurt am Main.
vorgelegt von

ERNST SCHUPPENER
aus Siegen (Westfalen)
im Mai 1939

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

Referent: Prof. Dr. Küster

Korreferent: Prof. Dr. Alwens

Dekan: Prof. Dr. Schmieden

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in herzlicher Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547418_0107

CHEMOTHERAPEUTISCHE VERSUCHE BEI STREPTOKOKKEN-INFEKTIONEN VON MÄUSEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON ALGAMIDOL

Versuche, die Streptokokken zu klassifizieren, konnten erst festen Fuß fassen, als Schottmüller 1903 die Blutagarplatte in die Bakteriologie einführte. Bis dahin hatte man sich darauf beschränkt, die Streptokokken im wesentlichen nach der durch sie verursachten Krankheit zu benennen. Schon bald wurde erkannt, daß dieses Verfahren keine eindeutige Bestimmung zuließ. Ebensowenig wie das Haemolisierungsvermögen als sicheres Kennzeichen der Einteilung zugrunde gelegt werden konnte, waren Art und Menge des Blutes für das Wachstum der Kultur nicht entscheidend. Die bisher gefundenen Verfahren wurden mit der schon 1887 eingeführten Zuckervergärungsmethode kombiniert, eine Untersuchung, die bereits 1902 so vervollkommnet war, daß 10 verschiedene Zucker zu Diagnosezwecken verwandt wurden. 1919 baute Brown auf diesen Erfahrungen auf und fügte diesen Verfahren die Diagnose auf Grund des mikroskopischen Bildes hinzu. Die höchste Zahl der zur Differenzierung verwandten Merkmale wurde 1926 von Wirth erreicht, der mit 19 verschiedenen Reagenzien die Streptokokken eindeutig zu bestimmen versuchte. Diese große Zahl der Charakteristika, die man wohl noch beliebig steigern könnte, beweist die ungeheure Mannigfaltigkeit, die selbst unter diesen verhältnismäßig unkomplizierten Lebewesen herrscht und damit die großen Schwierigkeiten, die sich der Typeneinteilung in den Weg stellen.

Zu diesen Hindernissen gehört auch heute noch die Variabilität der Stämme. Man ist sich zwar darüber klar, daß der Übergang einer Streptokokkenart in die andere nicht vorkommt, auch nicht experimentell zu erreichen ist, daß aber eine gewisse Anpassungsfähigkeit der Arten an ihre Umgebung, eine „bestimmte Variabilitätsbreite" (Gundel) der Streptokokken besteht, oder wie Grumbach angibt, daß alle Veränderungen „Reaktionsprodukte, Standortsvarianten" sind. Wie weit hierher Veränderungen der Merkmale eines Stammes gehören, die durch Tierpassagen oder mehrmaliges Ueberimpfen von einer Blutplatte auf die andere erreicht werden können, bedarf noch der Klärung. So berichtet Bürgers von der Umwandlung einer Streptococcus viridans in einen schwach haemolytischen Streptococcus nach Ueberimpfen von Blutplatte auf Blutplatte. Zu den variablen Kennzeichen gehört insbesondere das Haemolysevermögen, das darum bei Einteilungsversuchen kein zuverlässiger Unterscheidungsfaktor sein kann.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Klassifizierung sind die morphologischen Dissoziationserscheinungen, die bereits 1884 von Rosenbach beobachtet wurden. Nach ihm fanden eine Reihe anderer Autoren ebenfalls das wechselnde Aussehen der gleichen Art auf der Originalblutplatte. Grumbach meint vorsichtig, daß diese Erscheinung mit der Immunitätslage des menschlichen Organismus in Zusammenhang gebracht werden und vielleicht innerhalb gewisser Grenzen eine prognostische Bedeutung haben könnte.

Schließlich bilden kulturelle Dissoziationen, die erstmalig 1922 nachgewiesen wurden, ein Hindernis in der Aufstellung einer auf „normalisierten Keimen beruhenden Systematik". So fand Grumbach, daß unter den Streptokokken kaum je ein undissoziierter Stamm existiert. Er glaubt, daß das Studium der Dissoziationserscheinungen für medizinische Zwecke sowohl in bezug auf die Pathogenese als auch die spezifische Therapie viel bedeutsamer sei, als die Zusammenstellung eines botanischen Systems der Streptokokken.

Lingelsheim wies schon 1912 darauf hin, daß die Typeneinteilung eine willkürliche sei, da sie sich auf das „Erhaschen mehr oder weniger vorübergehender Zustände stütze", was eine Einteilung natürlich erschwere.

Unter den heute noch bestehenden Versuchen der Streptokokkenklassifizierung baute Warren Crowe ein Bestimmungssystem aus, das folgende Merkmale kennt: Färbung bzw. Entfärbung der von ihm angegebenen Glukose-Kochblutagarplatte oder „Chocolateplatte" Morphologie der Kolonie bei Betrachtung im Plattenmikroskop, Verhalten gegenüber Saccharose, Raffinose, Inulin, Salicin, Mannit, Milch, Wachstum in Bouillon und Gelatine, Morphologie der Kokken und Ketten sowie Hitzeresistenz. In Ergänzung dieser Methode durch Beobachtung ihres Wachstums auf Blutbouillon, Äskulin, Lackmusmilch und Galleresistenz glaubte Grumbach zu einem System gekommen zu sein, das vor anderen den Vorzug haben sollte, einen Streptococcus in seiner spezifischen Phase als solchen zu erfassen und auch nach Tierpassagen wiederzuerkennen. Er ist jedoch der Überzeugung, daß diese Einteilung „vom bakteriologisch-systematischen, biologischen und klinischen Gesichtspunkt aus betrachtet" ungenügend ist, um etwas Genaueres für Infektionen zu erkennen oder zu beweisen.

Unabhängig von diesen Versuchen stellte Gundel 1929 eine Streptokokkenreihe auf, die der Grumbachs nahesteht. In der Absicht, ein biologisches System der für die Pathologie des Menschen wichtigen Typen anzugeben, prüfte er das Verhalten der Keime

gegenüber Blutagar, Galle, Optochin, Äskulin, Galle-Milchzucker-Lackmus-Bouillon und Lackmusmilch und berücksichtigte die mikroskopische Morphologie und die Pathogenität gegenüber der weißen Maus. Auch er ist sich der Unzulänglichkeit seines Systems bewußt, ist aber der Ansicht, daß man nie alle pathogenen oder saprophytischen Streptokokken in einem Schema einordnen kann, auch wenn man noch weitere 10 oder 20 Typen aufstellen würde.

Alle Bemühungen, die Streptokokken zu typisieren, sind nicht nur von theoretischem Interesse, sondern spielen sowohl in der Epidemiologie und Pathogenese der mannigfaltigen Krankheitsbilder der Streptokokkeninfektionen, als auch bei der Einführung einer spezifischen Therapie eine bedeutsame Rolle. Berichtete doch E. Behrens in einer erst kürzlich erschienenen Arbeit von Erfolgen, die er bei Anwendung von Sera gegen Streptokokkenerkrankungen erzielte. Jedoch betonte er nachdrücklich, daß die Sera streng spezifisch sein müssen, wenn sie wirksam sein sollten.

In eigenen Versuchen ging ich von Streptokokken des Bindehautsackes aus, um Näheres über deren Wesen, insbesondere über ihr Verhalten gegenüber der Wirkung chemotherapeutischer Mittel zu erfahren.

In 75 Abstrichen von Conjunctivalsekret fand ich zwei Stämme hämolytische Streptokokken und je einen Stamm Enterokokken und Pneumokokken. Von der Blutplatte wurden von den beiden ersteren Stämmen je eine Kultur auf Ascites-Bouillon überimpft. Diese im Verhältnis 1 : 5 hergestellte Bouillon verwandte ich in allen Versuchen. 1 ccm war die Einheit, die meinen sämtlichen Angaben zugrunde lag. Alle Kokkeninjektionen wurden intraperitoneal vorgenommen, wobei die Mengen der Aufschwemmung stets mit physiologischer Kochsalzlösung auf 0,5 ccm aufgefüllt wurden. Von den gestorbenen Mäusen wurde zur Feststellung der Todesursache ein Abstrich und eine Kultur aus dem Herzblut vorgenommen.

Für den Stamm 1 der hämolytischen Streptokokken fand ich die Menge von 0,075 als einfach-tödliche Dosis. Trotz größter Genauigkeit in der Züchtung und Dosierung stellte sich bei den Mäusen eine erhebliche Verschiedenheit der Resistenz gegen diesen Stamm heraus, die darin zum Ausdruck kam, daß diese Menge bei einem Teil der Tiere bereits in 24 Stunden, bei einem anderen Teil erst nach 48 Stunden eine tödliche Wirkung zeigte. Einige Tiere überstanden sogar die Infektion. Ich benutzte daher bei meinen Hauptversuchen die Menge von 0,1 in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung als sicher-tödliche Dosis. Während der Dauer meiner Versuche, die sich über mehrere Monate erstreckten, war keine Abnahme der Virulenz der Keime festzustellen. Ich habe darum nie Passagen durch die Maus einzuschalten brauchen.

Stamm 2 der hämolytischen Streptokokken zeigte gegenüber Stamm 1 den Unterschied, daß die einfachtödliche Dosis 0,4 der unverdünnten Aufschwemmung betrug. Stamm 2 besaß also eine geringere Virulenz. Auch im Resistenzversuch nach Rideal-Walker zeigte sich eine verminderte Resistenz des Stammes 2. während Stamm 1 bei 1%iger Phenollösung noch nach 7½ Minuten, bei 2%iger Phenollösung noch nach 5 Minuten wuchs, war bei Stamm 2 zur gleichen Zeit und bei gleicher Konzentration des Desinfizienz kein Wachstum mehr zu erkennen. Stamm 2 konnte wegen der geringeren tödlichen Wirkung stets unverdünnt gegeben werden.

Die aus dem Bindehautsack gezüchteten Enterokokken erwiesen sich noch in einer Verdünnung von 1 : 10 000 (in 0,5 ccm NaCl-Lösung) als regelmäßig tödlich.

Als Therapeutika verwandte ich in meinen Versuchen die Präparate My-Jod, Prontosil und Algamidol.

My-Jod, das von den Sächsischen Serumwerken, Dresden, hergestellt wird, ist eine außerordentlich feine Dispersion von 0,15% Jod mit einem Zusatz von 2% Jodkali. Die Wirkung soll auf einem Reiz auf das Abwehrsystem des Retikuloendothels und damit auf einer Maximalausschüttung aller vorhandenen Abwehrkräfte des Körpers beruhen. Da es also kein eigentliches Chemotherapeutikum, sondern ein Reizstoff ist, genügen schon kleine Dosen bei der Behandlung.

My-Jod kam zunächst in einer Menge von 0,1, 0,05 und 0,01 zur Anwendung und erwies sich bei der gesunden Maus als durchaus ungefährlich. Von 6 mit der üblichen Dosis (0,1 in 0,5 NaCl) häm. Streptokokken infizierten Mäusen, denen das Medikament subcutan in den angegebenen Mengen verabfolgt wurde, überlebte nur 1. 3 Tiere starben mit den Kontrollen in 24 Stunden, das 5. Tier ging in 48 Stunden ein, während das 6. Tier nach 7 Tagen einer Coliinfektion erlag, wie der Abstrich aus dem Herzblut ergab. Auch subcutane Dosen von 0,001 vermochten selbst nach mehrmaliger Anwendung die infizierten Mäuse nicht zu retten.

Da der Dispersionsgrad des Präparates sich bei Verdünnung leicht ändert, gab ich auf Anraten der Firma My-Jod unverdünnt und intravenös. Auf diese Weise behandelte ich je 2 mit der tödlichen Dosis von 0,1 infizierte Tiere mit 0,1 und 0,05 ccm My-Jod. Alle Tiere überstanden die Infektion nicht, sondern gingen mit den Kontrollen ein.

Nach den Berichten mancher Kliniken hat sich My-Jod in der therapeutischen Verwendung bei Streptokokken-Erkrankungen bewährt. Diese Erfolge konnte ich an meiner kleinen Mäuse-Serie nicht bestätigen. Ich führte den Mißerfolg auf den Umstand zurück, daß es

mir nicht gelang, die Streptokokken-Dosis so zu wählen, daß die Mäuse in 2 oder 3 Tagen zugrunde gingen. Die Tiere gingen ein, ehe das Medikament seine Wirkung entfalten konnte.

Die My-Jod-Versuche bei Enterokokken-Infektionen verliefen gleicherweise erfolglos. Von 6 mit 0,1 ccm My-Jod intravenös behandelten und mit der einfachen Tod-Dosis (1 : 10 000 in 0,5 ccm NaCl) infizierten Tieren starben 3 mit den Kontrollen in 48 Stunden. 2 weitere gingen im Verlaufe von 6 Tagen ein, während 1 überlebte.

Prontosil solubile (2,5%) wurde in Mengen von 0,1 bis 0,4 ccm Mäusen subkutan verabreicht. Diese wurden zur gleichen Zeit mit Stamm 1 der hämolytischen Streptokokken (0,1 in 0,5 ccm NaCl) infiziert. Von 12 Tieren konnte keines gerettet werden. Lediglich eine mit 0,2 ccm Prontosil behandelte Maus überlebte die 12 Kontrolltiere, die in 24 Stunden starben, um 3 Tage. Eine weitere mit 0,4 ccm Prontosil behandelte Maus verendete nach 10 Tagen. Darauf gab ich in einem zweiten Versuch 2 Mäusen, die mit 0,1 des Streptokokken-Stammes 1 infiziert, und 2 Mäusen, die mit 0,4 des Stammes 2 geimpft wurden, je 1 ccm Prontosil. Von den mit Stamm 1 infizierten Tieren gingen die behandelten und die Kontrollen nach 24 Stunden ein. Die mit Stamm 2 infizierten starben im Laufe von 3 Tagen.

Von 2 mit einer einfach tödlichen Enterokokken-Dosis (1 : 10 000 in 0,5 ccm NaCl) geimpften Mäusen, die 0,1 ccm Prontosil erhielten, ging die erste mit den Kontrollen in 48 Stunden ein, während die zweite nach 5 Tagen verendete, obgleich beide Tiere nach der Infektion mit 0,1 ccm Prontosil nochmals behandelt wurden. In einem zweiten Versuch wurden 2 Tiere gleichzeitig mit der Infektion und 24 Stunden danach jeweils mit 1 ccm Prontosil behandelt. Auch dieses Mal starben beide Tiere in 5 Tagen. Selbst als ich in einem dritten Versuch 2 infizierten Mäusen je 1 ccm Prontosil gleichzeitig mit der Infektion sowie 24 und 48 Stunden danach verabreichte, gingen die Tiere nach 5 Tagen ein. Der häufig auftretende Tod der Tiere gerade nach 5 Tagen zeigte sich auch bei den Enterokokken-Versuchen mit Algamidol.

An 10 Mäusen, die mit einer einfachtödlichen Streptokokken-Menge des Stammes 1 (0,1) geimpft waren, stellte ich Versuche mit Prontosil album an. Gleichzeitig mit der Infektion wurden 10 mg des Präparates verabfolgt. Es überlebten nur 3 Tiere, während ein viertes Tier in 8 Tagen zugrunde ging. Die übrigen starben mit den Kontrollen in 24 Stunden. Von 3 mit einfachtödlicher Enterokokken-Menge (1 : 10 000) infizierten und mit 10 mg Prontosil album behandelten Mäusen konnte nur 1 am Leben erhalten werden. Die beiden anderen gingen in 24 Stunden ein.

Einer eingehenderen Untersuchung unterzog ich das von Woelm, Eschwege, hergestellte Präparat Algamidol. Es ist ein Sulfanylamid, eine in kaltem Wasser unlösliche, kristallinische Substanz, die sich bei Erwärmen auf etwa 41° löst. Von der Firma wird zwar noch eine in Antipyrin gelöste Kombination von Algamidol in den Handel gebracht, die sich aber im Mausversuch nicht bewährte, da sich in dieser Verbindung schon 10 mg Algamidol als tödliche Dosis erwies. Ohne Antipyrin werden 10 mg aber stets von der Maus vertragen. Auch der Zusatz von Harnstoff, der in gleicher Menge dem Präparat zugegeben werden mußte, wenn sich Algamidol in kaltem Wasser lösen sollte, bewährte sich nicht, da bei kleinster wirksamer Menge des Präparates die damit verabreichte Menge Harnstoff sich als tödlich erwies. Ich zog darum eine Lösung von Algamidol in warmem Wasser vor. 50 mg des Präparates in 0,5 ccm destilliertem Wasser auf etwa 41° erwärmt, wurden von der gesunden Maus ohne Störung vertragen.

Versuch 1 (vgl. Tabelle 1) ist zunächst ein Orientieren über die bei infizierten Tieren anzuwendende Menge Algamidol. Er beweist die eindeutige Wirkung der beliebig gewählten Dosis von 30 mg.

Da sich die Menge von 0,075 ccm der Streptokokken in parallel laufenden Versuchen nicht als absolut tödlich zeigte, wurde im 2. Versuch die tödliche Dosis auf 0,1 gesteigert. Obschon die Menge des verwendeten Algamidols auf 10 mg gesenkt wurde, blieben auch jetzt alle Tiere am Leben.

Als bei einer Wiederholung des Versuches einige Kontrollen erst nach mehreren Tagen starben, wurde in Versuch 3 die Infektionsdosis noch weiter erhöht. Die gleichzeitig auf 5 mg gesenkte Menge Algamidol vermochte jetzt nicht mehr die Tiere zu retten.

Selbst als in den folgenden Versuchen 4 und 5 die Toddosis wieder herabgesetzt und in Versuch 5 die 5 mg nach 8 und 24 Stunden nochmals verabreicht wurden, überstand kein Tier die Infektion. Offenbar war die Grenze der wirksamen Menge schon unterschritten.

Es lag nun nahe, die Therapie mit 7,5 mg Algamidol zu versuchen. Aus Versuch 6 und 7 geht hervor, daß auch mit dieser Dosis keine Heilwirkung zu erzielen war, obwohl die angewandte Menge an den beiden folgenden Tagen abermals gegeben und die Infektionsdosis (0,08) so niedrig gehalten war, daß in Versuch 6 eine Kontrollmaus erst in 15 Tagen starb. Wenn demnach 2 behandelte Tiere die Kontrollen überlebten, dann konnte es auch die natürliche Resistenz der Mäuse sein, welche sie diese Infektion überstehen ließ.

In Versuch 8 steigerte ich darum die Streptokokken-Dosis (0,12) mit dem Erfolg, daß alle Mäuse in 24 Stunden starben. Bei einer Infektionsdosis von 0,08 bis 0,12 konnten also mit 7,5 mg weder bei einmaliger noch bei wiederholten Gaben die Mäuse gerettet werden

In Versuch 9 wurden 10 mg mehrere Tage lang gegeben. Das Ergebnis war das gleiche wie in Versuch 2, in dem jedoch 10 mg nur einmal verabreicht wurden. Alle behandelten Tiere überstanden die Infektion.

Die Versuche 10 und 11, in denen die tödliche Dosis 0,13 und 0,11 betrug, wurden nur zur Kontrolle angesetzt und bestätigten das in Versuch 2 bereits gefundene Resultat. Die eine nach 18 Tagen an Coliinfektion eingegangene Maus (Versuch 10) konnte an dem eindeutigen Erfolg von 10 mg Algamidol bei Streptokokken-Stamm 1 keinen Zweifel aufkommen lassen.

Es war nun zu prüfen, ob dieses Ergebnis auch bei Infektionen mit einem anderen Streptokokken-Stamm zu erzielen war. Ich benutzte dazu meinen Stamm 2 der hämolytischen Streptokokken. Wider Erwarten gingen in Versuch 12 die beiden mit 10 mg behandelten Tiere mit der Kontrollmaus in 24 Stunden ein. Als ich darauf in Versuch 13 die Infektionsdosis auf 0,4 senkte, überlebte sogar eine Kontrolle. Von den 4 Tieren konnte nur eines am Leben erhalten werden, während selbst die mit 20 mg behandelte Maus einging. Es wurde schließlich noch ein Versuch (14) mit 30 mg durchgeführt, der aber auch nicht den erwarteten Erfolg zeitigte. Daß die Infektionsdosis nicht zu hoch war, dürfte wohl daraus hervorgehen, daß eine Kontrollmaus die Infektion überstand.

Wie ist das Versagen von Algamidol am Stamm 2 zu erklären? Schon Nitti, Bovet u. a., die Versuche mit dem sulfamidhaltigen Präparat Prontosil anstellten, fanden das paradoxe Ergebnis, daß Heilresultate bei Infektionen mit weniger virulenten Streptokokken nur bei etwa 37% der geimpften Tiere zu erreichen waren. Man suchte die Erklärung in der größeren absoluten Zahl der Streptokokken; denn je weniger virulent ein Stamm ist, um so mehr muß von ihm injiziert werden, um eine tödliche Wirkung zu erzielen.

In unserem Falle war anzunehmen, daß es sich um eine spezifische Wirkung von Algamidol gerade auf Stamm 1 handelte und Stamm 2 von Stamm 1 so verschieden war, daß diese spezifische Wirkung für ihn nicht in Betracht kam.

Ich kam also zu dem Ergebnis, daß Algamidol die Infektion mit unserem virulenteren Stamm 1 zur Ausheilung zu bringen imstande war, während das Medikament in der Anwendung gegen den weniger virulenten Stamm 2 versagte.

Weiterhin wurde die Wirkung von Algamidol an mit Enterokokken infizierten Mäusen untersucht (vgl. Tabelle 2). Versuch 1 mit der 50fach tödlichen Dosis Enterokokken (0,005 in 0,5 ccm NaCl) diente zur Orientierung. Wurden 10 bzw. 20 mg auch 16, 24 und 48 Stunden nach der Infektion verabfolgt, so war eine Verlängerung des Lebens um 2—3 Tage, aber keine lebensrettende Wirkung festzustellen. Ein ähnliches Ergebnis brachte der Versuch 2, in welchem 10 mg sogar 4 und 5 Tage lang gegeben wurden. Auch an der nach 10 Tagen eingegangenen Maus wurde eine Streptokokken-Sepsis festgestellt.

Selbst als in Versuch 3 die Impfdosis um das 5fache vermindert und die therapeutische Einzeldosis auf 20 mg erhöht wurde, lebten die Tiere nicht länger als 5 Tage.

Im 4. Versuch ging ich auf die 5fach tödliche Infektionsdosis herunter und versuchte nochmals mit einer einmaligen Menge von 10 mg, subkutan und gleichzeitig per os verabreicht, die Mäuse zu retten. Alle behandelten Tiere starben aber in 3 bzw. 5 Tagen.

Ueberblickt man die an den Enterokokken erzielten Ergebnisse, so fällt die häufige Wiederkehr von 5 Tagen auf, in denen die Tiere an der Infektion zugrunde gingen. Wie aus den Versuchen ersichtlich, war diese Zeit weder durch die Menge des zugeführten Algamidols noch durch die Art der Anwendung zu beeinflussen. Diese Eigentümlichkeit konnte wohl im Wesen des Enterokokken-Stammes begründet sein, denn sie begegnete mir schon bei den Versuchen mit Prontosil an Mäusen, die mit dem gleichen Stamm infiziert waren (vgl. Seite 9)

Wie stellt man sich den Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutika auf Streptokokken vor? Algamidol gehört wie Prontosil zu der Gruppe derjenigen Substanzen, die an einem aromatischen Ring eine S-haltige und in para-Stellung eine N-haltige Gruppe tragen. Von diesen Verbindungen sagt F. Mietzsch, daß sie eine Wirkung auf Bakterien auszuüben vermögen. Wesentlich dabei ist, daß das Sulfonamid, welches als die wirksame Gruppe angesehen wird, in para-Stellung steht.

In zahlreichen Versuchen, die Bürgers, Domagk u. a. anstellten, wurde dargetan, daß es sich bei den Sulfonamidverbindungen nicht vorwiegend um eine bakterizide Wirkung auf Streptokokken handeln kann; denn ob man Serum oder Blut von Kaninchen mit Streptokokken beimpfte, um ihm dann Prontosil zuzusetzen, oder ob man Patienten mit Prontosil behandelte, und schließlich deren Blut auf Bakterizidie untersuchte, konnte in dem weitaus größten Teil der Fälle keine keimtötende Wirkung festgestellt werden. Käme es wirklich auf diese Weise zu einem Absterben der Bakterien, so bemerkt Domagk, dann müßte auch der gleiche Effekt in Wasser und

Fleischbrühe zu erzielen sein. Dieser Annahme kann ich mich nicht anschließen, da der Teilungskoeffizient des Präparates gegenüber Bakterien und diesen Lösungsmitteln verschieden sein kann.

Durch eigene Versuche konnte ich die Behau ptung, daß es sich nicht um Bakterizidie handele, bestätigen. Zu einigen ccm Schüttelblut gab ich die einfachtödliche Dosis Streptokokken und die Menge Algamidol, die eine Maus gegen die Infektion schützten. Abstriche auf die Blutplatte nach 6 und 24 Stunden ergaben, daß die Streptokokken ebenso stark in dem mit Algamidol versetzten Blut wie in dem Kontrollblut ohne Algamidol wuchsen.

In Versuchen an Mäusen, deren reticuloendotheliales System weitgehend geschädigt und die dann mit Recurrenzspirochaeten oder Naganatrypanosomen infiziert wurden, konnten F e l d t, S c h o t t und J u n g b l u t nurmehr eine abgeschwächte Wirkung des Salvarsans nachweisen. Man folgerte daraus die das reticuloendotheliale System unterstützende Abwehrfunktion von Salvarsan und nahm diese Funktion für die Wirkung der Sulfonamid-Verbindungen an. D o m a g k glaubt jedoch, daß es sich nicht um eine unspezifische und allgemeine Wirkung handelt, etwa um die Wirkung auf das Reticuloendothel, denn in diesem Falle wäre es nicht zu erklären, warum diese Verbindungen einen so spezifischen Einfluß gerade auf Streptokokken ausüben.

Mit demselben Recht muß aber auch die Wirkung von Salvarsan für spezifisch erklärt werden, denn es wirkt ja auch nur gegen Spirochaeten und nahe verwandte Erreger. Versuche an entmilzten Mäusen könnten ein ebenso weitgehendes Versagen der Sulfamid-Verbindungen zur Folge haben.

T r é f o u ë l s Ansicht, 4-Aminobenzolsulfonamid, das Ausgangspräparat von Prontosil, welches im Körper durch Reduktion aus Prontosil wieder entsteht, sei die eigentlich wirksame Substanz, wurde abgelehnt, da Untersuchungen des Harns behandelter Tiere ergeben haben, daß 4-Aminobenzolsulfonamid vom Körper ausgeschieden wird. Seiner Annahme widerspricht auch die Tatsache, daß es viele wirksame sulfonamidhaltige Substanzen gibt, die im Körper nicht in 4-Aminobenzolsulfonamid gespalten werden.

Eine Erklärung des Wirkungsmechanismus von Prontosil glaubt D o m a g k durch folgenden Versuch nähergekommen zu sein. Er infizierte Mäuse mit Streptokokken und behandelte sie mit Prontosil. Ein Abstrich aus der Bauchhöhle nach 4 Stunden zeigte das verblüffende Ergebnis, daß darin kaum noch Streptokokken zu erkennen waren, sondern nur noch große mononucleäre Zellen mit zahlreichen Vakuolen. Im Ausstrich des nicht behandelten Kontrolltieres wimmelte es dagegen von Kokken. Die Vakuolen-Bildung im ersteren Falle läßt

sich nach Domagk durch die enorme phagozytäre Wirkung der Zellen erklären, welche bereits 2 Stunden nach der Infektion im Ausstrich ganz mit Streptokokken erfüllt erscheinen.

Domagk zieht aus diesen Versuchen den Schluß — und er bestätigt damit die von Levaditti und Vaisman geäußerte Meinung —, daß die sulfonamidhaltigen Substanzen direkt an den Streptokokken angreifen und zwar diese nicht abtöten, sondern nur für die Phagazytose „reif machen", die Kapselbildung verhindern und die schädliche Wirkung von Leukozidin und Haemolysin aufheben. Somit würde es sich also um eine opsoninartige Wirkung handeln.

Damit findet auch die Tatsache, daß Algamidol schon in einmaliger Verwendung von 10 mg wirksam ist, aber nicht mehr in mehrmaligen Gaben von 7,5 mg, ihre Erklärung. Offenbar werden gerade 10 mg vom Organismus benötigt, um die gesetzte Infektion sogleich unschädlich zu machen, während kleinere Dosen nicht ausreichen, um die giftige Wirkung der Kokken aufzuhalten oder aufzuheben.

Tabelle 1. Algamidol im Versuch mit häm. Streptokokken.

unverdünnte Strept.-Bouillon **Stamm 1**	mg Algamidol gleichzeitig mit Infektion	nach Stunden 8	16	24	48	Tagen 3	4	5	Tod der Mäuse in 24	48 Std.	später
Vers. 1											
0,075 (Kontr.)	—								†		
0,075 „	—									†	
0,075	20								lebt		
0,075	20								lebt		
0,075	20								lebt		
Vers. 2											
0,1 (Kontr.)	—								†		
0,1 „	—								†		
0,1	10								lebt		
0,1	10								lebt		
0,1	10								lebt		
Vers. 3											
0,12 (Kontr.)	—								†		
0,12 „	—								†		
0,12	5								†		
0,12	5								lebt		
Vers. 4											
0,11 (Kontr.)	—								†		
0,11 „	—								†		
0,11	5								†		
0,11	5									†	
Vers. 5											
0,09 (Kontr.)	—								†		
0,09 „	—									†	
0,09	5	5	5						†		
0,09	5	5	5	5							3 Tage

unverdünnte Strept.-Bouillon Stamm 1	mg Algamidol gleichzeitig mit Infektion	nach Stunden 8	16	24	48	Tage 3	4	5	Tod der Mäuse in 24	48 Std.	später
Vers. 6											
0,08 (Kontr.)	—								†		
0,08 „	—										15 Tage
0,08	7,5			7,5	7,5						7 Tage
0,08	7,5			7,5	7,5				lebt		
Vers. 7											
0,09 (Kontr.)	—								†		
0,09 „	—										3 Tage
0,09	7,5	7,5			7,5						7 Tage
0,09	7,5	7,5			7,5				lebt		
Vers. 8											
0,12 (Kontr.)	—								†		
0,12 „	—								†		
0,12	7,5								†		
0,12	7,5	7,5							†		
Vers. 9											
0,11 (Kontr.)	—								†		
0,11 „	—								†		
0,11	10,0			10	10	10	10	10	lebt		
0,11	10,0			10	10	10	10	10	lebt		
Vers. 10											
0,13 (Kontr.)	—								†		
0,13 „	—									†	
0,13	10,0				10				lebt		
0,13	10,0								lebt		
0,13	10,0										18 Tage (Coli)
Vers. 11											
0,11 (Kontr.)	—								†		
0,11 „	—								†		
0,11 „	—										3 Tage
0,11	10,0								lebt		
0,11	10,0								lebt		
0,11	10,0								lebt		
Versuche mit Stamm 2 der häm. Streptokokken.											
Stamm 2											
Vers. 12											
0,5 (Kontr.)	—								†		
0,5	10,0								†		
0,5	10,0								†		
Vers. 13											
0,4 (Kontr.)	—								†		
0,4 „	—								lebt		
0,4	10,0								†		
0,4	10,0								†		
0,4	10,0								lebt		
0,4	20,0								†		
Vers. 14											
0,5 (Kontr.)	—								†		
0,5 „	—										3 Tage
0,5 „	—								lebt		
0,5	30,0								†		
0,5	30,0								†		
0,5	30,0								†		

Tabelle 2. Algamidol im Versuch mit Enterokokken.

unverdünnte Enterokokken-Bouillon	mg Algamidol gleichzeitig mit Infektion	nach Stunden 8	16	24	48	Tage 3	4	5	Tod der Mäuse in 24 Std.	48 Std. später
Vers. 1										
0,005 (Kontr.)	—								†	
0,005 „	—									3 Tage
0,005	10,0	10	10	10						5 Tage
0,005	20,0	20	20	20						6 Tage
Vers. 2										
0,005 (Kontr.)	—								†	
0,005 „	—								†	
0,005	10,0			10	10	10	10			4 Tage
0,005	10,0			10	10	10	10	10		10 Tage
Vers. 3										
0,001 (Kontr.)	—								†	
0,001 „	—								†	
0,001	20,0			20	20					5 Tage
0,001	20,0			20	20					5 Tage
Vers. 4										
0,0005 (Kontr.)	—								†	
0,005 „	—								†	
0,005 „	—								†	
0,005	10,0									3 Tage
0,005	10,0	alle 3 Mäuse erhielten								5 Tage
0,005	10,0	ferner 10,0 peroral.								5 Tage

Zusammenfassung.

Einleitend werden die Schwierigkeiten aufgezeigt, die sich dem Versuch einer Typeneinteilung der Streptokokken in den Weg stellen. Dazu gehören das variable Verhalten eines Stammes in verschiedener Umgebung, das veränderliche Haemolysierungs-Vermögen, Aenderungen im makroskopischen Aussehen der Kolonien und kulturelle Dissoziationen. Streptokokken sind befähigt, sich den jeweiligen Lebensbedingungen bis zu gewissen Grenzen anzupassen. Die dadurch bedingte Variabilität erschwert eine Klassifizierung.

Eigene Versuche mit Prontosil solubile (2,5%) (0,1 bis 1,0 ccm subkutan verabreicht) und Prontosil album (10 mg subkutan) und mit My-Jod (0,01 bis 0,1 ccm subkutan und intravenös) an Mäusen, die mit einfachtödlicher Dosis zweier bestimmter Stämme haemolytischer Streptokokken und mit Enterokokken infiziert waren, ließen keinen Erfolg dieser Präparate erkennen, gleichgültig, ob die Medikamente einmalig oder öfters verabfolgt wurden.

Einen eindeutigen Erfolg zeigte erst (das von W o e l m , Eschwege, hergestellte Präparat) A l g a m i d o l. In einer Menge von 10 mg rettete es sämtliche mit einfachtödlicher Dosis eines Streptokokken-Stammes geimpften Tiere vor dem Tode, während die Kontrolltiere in 24 Stunden, spätestens 48 Stunden der Infektion erlagen.

Diese Wirkung erstreckte sich jedoch nicht auf den zweiten weniger virulenten Stamm haemolytischer Streptokokken und auf die Enterokokken. Während weder 10 noch 30 mg die mit diesem Streptokokkenstamm infizierten Mäuse zu retten vermochten, fiel bei den Versuchen mit Enterokokken lediglich auf, daß die meisten Mäuse in etwa 5 Tagen eingingen, ganz gleichgültig, ob 2 oder 4 Tage, ob mit 10 oder 20 mg nachbehandelt wurde. Die Kontrolltiere erlagen dagegen stets der Infektion nach 48 Stunden.

Die Wirkung von Algamidol beruht, wie meine Versuche und die anderer bewiesen, nicht auf Bakterizidie. Man ist heute der Auffassung, daß schlechthin alle sulfonamidhaltigen Verbindungen die Streptokokken direkt angreifen, um sie für die Phagozytose „reif zu machen".

Es wird weiteren Arbeiten vorbehalten bleiben, über die Tatsache Aufklärung zu schaffen, warum Algamidol nur auf den virulenteren Stamm der haemolytischen Streptokokken wirkte, und warum die Enterokokken-infizierten Mäuse nicht länger als 5 Tage lebten.

Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmanns Karl Schuppener wurde ich im Jahre 1913 in Siegen (Westf.) geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Realgymnasiums zu Siegen, widmete ich mich 1933 dem Studium der Medizin. Bis zur ärztlichen Vorprüfung studierte ich in Freiburg und Köln und verbrachte danach je ein Semester an den Universitäten Königsberg, Hamburg und München. Nach dreisemestriger Ausbildung an den Universitätskliniken in Frankfurt a. M. bestand ich dort im Frühjahr 1939 das Staatsexamen.

gez. Ernst Schuppener.

Schrifttum.

Behrens, E.: Zentralblatt f. Bakt. usw., I. O 1938, Bd. 141.

Bürgers, Königsberg: Deutsche med. Wochenschr., 1937, S. 672.

Bürgers, Königsberg: Deutsche med. Wochenschr., 1938, S. 598.

Domagk, Elberfeld: Zeitschr. f. klin. Medizin, 1937, Nr. 132, H. 6.

Feldt, A., und Schott, A.: Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 107, S. 453.

Grumbach: Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 59, Jg. 1936. „Zur Ätiologie und Pathogenese der durch sogenannte „unspezifische" Streptokokken bedingten Dickdarmentzündungen unter besonderer Berücksichtigung der Colitis ulcerosa und ihre Therapie.

Gundel: Die Typenlehre der Mikrobiologie, Jg. 1934.

Mietzsch, F.: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 5. Januar 1938, S. 15.

Herrn Professor Dr. med. et med. vet. E. Küster möchte ich für die Ueberlassung des Themas sowie für die Anregungen und die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.